UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 *N°*

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Henri-Jean REBOUL

né le 27 Juillet 1922 à MONTÉLIMAR (Drôme)

Externe des Hopitaux
Élève de l'École de Santé Navale

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le Mercredi 19 Juillet 1950

L'UTILISATION DU MANGANOCHLORURE D'ACÉTYLCHOLINE EN THÉRAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

Examinateurs de la Thèse : Professeur BEAUVIEUX, *Président*
Professeur PIÉCHAUD, *Juge*
Professeur agrégé SARIC, *Juge*
Professeur agrégé BESSIÈRE, *Juge*

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16
—
1950

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 *N°*

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Henri-Jean REBOUL

né le 27 Juillet 1922 à MONTÉLIMAR (Drôme)

Externe des Hopitaux

Élève de l'École de Santé Navale

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT le Mercredi 19 Juillet 1950

L'UTILISATION DU MANGANOCHLORURE D'ACÉTYLCHOLINE EN THÉRAPEUTIQUE OPHTALMOLOGIQUE

Examinateurs de la Thèse : Professeur BEAUVIEUX, *Président*
Professeur PIÉCHAUD, *Juges*
Professeur agrégé SARIC, *Juges*
Professeur agrégé BESSIÈRE, *Juges*

PARIS
IMPRIMERIES VIEILLEMARD
16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16
—
1950

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA FEMME

Ma très chère disparue.

Un cruel destin brisant notre foyer a laissé le grand vide. Des études commencées pour Elle et dont Elle fut le soutien moral tout au long de longues années ont perdu en un tel achèvement leur principale raison d'être.

Cet ouvrage prévu comme le fruit du labeur commun restera le symbole de notre amour en l'au-delà où toujours prend un sens.

A MA FILLE

Avec une tendresse qui voudrait être double.

A MES PARENTS, A MES BEAUX-PARENTS

A MES FRERES

A CELUI QUI A CONNU LES CAMPS DE LA MORT

A MES AMIS, A MES CAMARADES

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE

A Monsieur le Médecin-Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'Honneur
Médaille de la Résistance
Croix de Guerre

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Professeur Agrégé BESSIERE

Ophtalmologiste des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Agrégé SARIC

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur PIECHAUD

Professeur d'Hygiène
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de la Santé
Officier de l'Instruction Publique
Croix de Guerre

Avec notre respectueuse reconnaissance pour tout ce que nous lui devons tant du point de vue médical que du point de vue humain acquis dans son Service du Sanatorium Xavier Arnozan et depuis lors.

A Monsieur le Professeur BEAUVIEUX

Professeur de Clinique Ophtalmologique
Ophtalmologiste des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Notre Président de Thèse qui nous a inspiré ce travail au cours de notre stage d'externe dans son Service. Par sa grande compréhension et son enseignement il nous a facilité notre tâche. Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs et respectueux remerciements.

INTRODUCTION

Depuis la mise en évidence du rôle principal des substances sympathicomimétiques et parasympathicomimétiques dans la vasomotricité, l'adrénaline et l'acétylcholine furent utilisées dans nombre d'affections.

Nous nous occuperons ici de l'acétylcholine et de ses sels en ophtalmologie où, comme en médecine générale, elle a trouvé ses indications, non point tant pour une application locale que pour le traitement localisé à notre spécialité d'une affection générale retentissant sur la vision.

Or, le chlorhydrate d'acétylcholine en injections sous-cutanées, tant vanté par les uns, tant décrié par les autres, ne constitue pas un médicament parfait. Par la rapidité de son élimination il est parfois peu efficace. Par son action trop brutale, il présente même certains dangers.

Le corps médical s'est donc préoccupé de trouver une substance acétylcholinique d'action durable qui serait à l'acétylcholine ce que la zinc-protamine-insuline est devenue pour l'insuline.

Les travaux récents du Professeur FROMMEL, de la Faculté de Médecine de Genève, viennent d'attirer l'attention sur un nouveau sel : le MANGANOCHLORURE d'ACETYLCHOLINE, qu'il a étudié au point de vue expérimental.

Nous avons pu dans le service de la clinique ophtalmologique du Professeur BEAUVIEUX étudier quelques applications cliniques s'ajoutant à des recherches, nombreuses déjà, concernant ce nouvel agent thérapeutique.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0037

CHAPITRE PREMIER

L'ACÉTYLCHOLINE : CHIMIE, PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE

Rappelons tout d'abord les propriétés de l'acétylcholine.

Dérivée de la choline, corps très répandu dans les tissus, obtenue par éthérification de sa fonction alcool par les acides gras, l'acétylcholine est entrée dans la pratique thérapeutique depuis les travaux cliniques et expérimentaux de MM. Villaret et Justin-Besançon (1926).

L'acétylcholine est une substance parasympathicomimétique considérée comme l'hormone vagale (Lœwi), substance intermédiaire intervenant dans le mécanisme de l'excitation neuro-humorale, non seulement au niveau des éléments innervés par le parasympathique mais aussi dans les fibres préganglionnaires.

Jusqu'ici on l'utilisait sous forme de chlorhydrate de formule :

$$\begin{matrix} CH_3 \diagdown & & \diagup Cl \\ CH_3 - & N & \\ CH_3 \diagup & & \diagdown C_2H_4\ COOCH_3 \end{matrix}$$

C'est une poudre blanche cristallisée très soluble dans l'eau.

Son oxydation aboutit à la production d'un certain nombre de dérivés parmi lesquels on trouve la muscarine, ce qui explique la toxicité des solutions altérées.

Dans l'organisme, l'acétylcholine se dédouble rapidement en choline et acide acétique sous l'influence d'une diastase, la cholinestérase, abondante dans les tissus, notamment dans le muscle cardiaque.

Propriétés pharmacodynamiques et physiologiques.

Sa puissance d'action est considérable. Elle est 100.000 fois plus active et seulement trois fois plus toxique que la choline dont elle dérive (Dale et Guggenheim).

Son *activité vaso-dilatatrice* puissante porte sur les artères et surtout sur les artérioles périphériques parmi lesquelles les anastomoses du réseau cutané (Hunt et Taveau).

L'acétylcholine dilate les vaisseaux cérébraux (Lœper). On a pu observer directement ses effets sur l'artère centrale de la rétine. En 15 à 20 minutes elle est le siège d'une vaso-dilatation appréciable (Bailliart).

Par son action parasympathicomimétique, elle diminue la tonicité vasculaire, d'où son *action sédative sur le spasme artériel et artériolaire* dont elle atténue ou supprime les effets. Cette action s'exerce en partie directement sur les fibres lisses des artérioles car elle se produit expérimentalement sur la patte énervée.

Elle *stimule la tonicité des fibres lisses* des capillaires, d'où absence de toute rougeur du tégument sous l'effet du médicament, son action est donc bien différente de celle de l'histamine vaso-dilatatrice des capillaires.

Enfin cliniquement, l'acétylcholine a une action favorable sur certaines crises angineuses (Mauriac et Broustet). Il semble donc que malgré son action vagale qui en ferait théoriquement une substance vaso-constrictive des coronaires, l'acétylcholine n'ait pas une action défavorable sur la circulation coronarienne.

Action cardiaque : Les études de Hunt et Taveau ont montré que l'acétylcholine agit sur le cœur dans le même sens que la faradisation du X. Le cœur est ralenti (action chromotrope négative). Sa contractivité diminue (action inotrope négative). Sa chronaxie se raccourcit.

Cette action cardiaque ne peut être obtenue que par l'injection intra-veineuse ; par voie sous-cutanée, pour obtenir les mêmes résultats, il faut des doses considérables qui dépassent largement les doses habituellement utilisées en thérapeutique. Il n'y a donc pas lieu de craindre l'effet déprimant de l'acétylcholine sur le cœur.

Action artérielle. — Par sa puissance vaso-dilatatrice artériolaire, par son action vagale secondaire, l'acétylcholine entraîne une hypotension artérielle. L'action vaso-dilatatrice peut se produire sans qu'il y ait hypotension, en particulier au cours de l'hypertension adrénalinique. Les deux actions de l'acétylcholine : vaso-dilatatrice et hypotensive peuvent donc être dissocées (Villaret et Justin Besançon). De plus l'action hypotensive due à l'acétylcholine est passagère ; elle peut être suivie ultérieurement d'hypertension réactionnelle attribuable à l'adrénaline.

Associations médicamenteuses. — Incompatibilités.

L'action de l'acétylcholine est favorisée par la présence dans les milieux humoraux d'un excès de potassium. Elle est au contraire entravée ou même inversée par un excès de calcium. L'action vagomimétique est renforcée et prolongée par l'association de la papavérine qui agit directement sur les muscles lisses des vaisseaux et par l'yohimbine. La spartéine, le camphre combattent l'effet dépresseur cardiaque de l'acétylcholine à haute dose. L'atropine est antagoniste. L'ésérine qui inhibe la cholinestérase renforce l'action de l'acétylcholine.

Toxicité.

A petites doses l'acétylcholine est rapidement détruite par la cholinestérase ; à doses plus élevées elle s'élimine rapidement par le rein. L'équivalent des doses mortelles chez l'animal permet d'évaluer pour un homme de 60 kg la dose mortelle à 6 g , donc bien au-delà des doses thérapeutiques. Cependant, dans certains cas, il est bon de tâter avec prudence la sensibilité du sujet et l'on évitera une chute tensionnelle trop accentuée ou une bradycardie notable qui marquent la grande sensibilité du sujet à une thérapeutique si efficace.

CHAPITRE II

LES ACÉTYLCHOLINES RETARDS ET LE MANGANOCHLORURE

Les métaux étant tous, à quelques exceptions près, des inhibiteurs du ferment de la lyse de l'acétylcholine, l'idée de base fut l'association du chlorure d'acétylcholine à des complexes métalliques afin de créer un corps plus stable ne se décomposant pas ou, du moins, beaucoup plus lentement au contact de l'eau. De nombreux sels métalliques, furent étudiés, tels le chlorure de zinc, le chlorure de cuivre, le chlorure de cadmium, le chlorure d'or. Aucun ne se révéla pratique. Seul le manganochlorure répondit aux espoirs.

A. — Propriétés.

Le manganochlorure d'acétylcholine correspond, d'après l'analyse du Professeur Briner, de Genève, à la formule :

$$C_{14}\ H_{32}\ O_4\ N_2\ Cl_3\ Mn$$

c'est-à-dire à la liaison de deux molécules d'acétylcholine avec une molécule de manganochlorure.

Le sel se présente sous l'aspect cristallin. Il est blanc avec une fluorescence particulière.

Son point de fusion est de 157-159°.

Son poids moléculaire est de 489 alors que celui de l'acétylcholine est de 182.

Il est soluble dans l'eau et sa solution ne s'hydrolyse pas et ceci durant plusieurs mois.

Il est insoluble dans l'alcool, le benzol, l'éther, soluble dans la glycérine, la pyridine, l'aniline. La *toxicité* du manganochlorure est la même que celle du chlorure d'acétylcholine. Les rares troubles dus au manganèse ne s'observent que lors de l'absorption, surtout par voie pulmonaire, de quantités massives de ce corps. Des expériences faites sur des souris de même poids et de même provenance ont montré qu'elles mouraient après injection sous-cutanée de 300-350 milligrammes par kilo de manganochlorure ou de chlorhydrate d'acétylcholine.

Il semble que pour un homme de 70 kilos la dose mortelle serait de 0,30 × 70, soit environ 2 grammes, chiffre à peu près dix fois supérieur aux doses thérapeutiques usuelles.

B. — Mode d'administration.

1° Par injections sous-cutanées. L'injection de 2/10e de cc. sous l'oreille du lapin ne produit ni rougeur, ni irritation. Le manganochlorure d'acétylcoline est donc parfaitement supporté par le tissu cellulaire sous-cutané.

2° Per os. Le gros avantage du manganochlorure est d'être actif par voie buccale, comme nous le montrerons plus bas.

C. — Expérimentation chez l'animal.

1° *Chez le lapin.* — Le Professeur Frommel administre du manganochlorure d'acétylcholine soit sous-cutané, soit per os (sondage). Il mesure la pression de l'artère rétinienne par la méthode ophtalmoscopique de Bailliart. Il résulte de ses expériences que le manganochlorure d'acétylcholine agit rapidement sur la pression carotidienne du lapin. Cette chute est cependant un peu moins rapide que celle que l'on obtient avec le chlorhydrate.

Le manganochlorure allonge la durée de l'hypotension chez le lapin de 7 fois celle du chlorhydrate d'acétylcholine.

D'autre part, l'ingestion par sonde ou l'injection à des lapins de 3 mg par kg de manganochlorure entraîne une hypotension de la pression de l'artère rétinienne 7 fois plus longue que celle obtenue par la même dose de chlorhydrate.

2° *Sur la pupille de la grenouille.* — L'acétylcholine est un des médiateurs de l'excitation vagale, d'où l'intérêt d'étalonner la puissance respective du chlorhydrate et du manganochlorure sur la pupille. Cet étalonnage est difficile à réaliser par instillation conjonctivale, plus aisé par le bain de l'œil détaché de la grenouille dans une solution étalonnée du sel d'acétylcholine.

La force respective du chlorhydrate et du manganochlorure d'acétylcholine peut encore s'apprécier sur l'antagonisme adrénalinique. Frommel fit les épreuves suivantes :

Il place dans des godets de verre du sérum physiologique ; il énuclée les deux yeux de grenouille. Un œil est placé dans le godet contenant une solution de RINGER avec le médicament. L'autre œil est placé comme témoin dans le godet ne contenant que le sérum physiologique. Chaque œil a donc son témoin provenant de la même grenouille.

Le chlorhydrate et le manganochlorure produisent un myosis très marqué lorsque le bain est à une concentration de 1 % ou de 1 pour 500. Les pupilles ne montrent aucune différence de réaction entre les deux médicaments.

Action de la bellafoline sur le myosis acétylcholinique.

Si l'on ajoute au bain de la bellafoline, on n'observe pas de dilatation pupillaire ni sur l'œil témoin, ni sur l'œil dont la pupille est rétractée par le myotique. Cette négativité doit s'interpréter comme un manque de tonus du vague, puisque les principes actifs de la belladone n'ont pas d'autre vertu que de contrecarrer l'action du parasympathique et ne peuvent s'opposer à une action purement myotique. L'épreuve qui consiste à traiter tout d'abord les yeux par une solution de bellafoline et ensuite seulement par l'acétylcholine montre que la belladone n'empêche pas entièrement le myosis produit par le manganochlorure d'acétylcholine.

Action de l'adrénaline sur le myosis acétylcholinique.

Si l'on traite le myosis acétylcholinique par l'adrénaline, on remarque que l'œil soumis préalablement au manganochlorure d'acétylcholine présente une mydriase plus considérable que celle de l'œil traité au chlorhydrate. Si l'on fait l'épreuve inverse : traiter la mydriase provoquée par l'adrénaline par les sels d'acétylcholine, on note que la dilatation pupillaire est plus intense sur les yeux immergés dans la solution du manganochlorure d'acétylcholine que sur ceux soumis au bain de chlorhydrate.

On serait en droit de conclure de ces expériences que la belladone ne neutralise pas entièrement l'action du manganochlorure et que l'antagonisme adrénaline-acétylcholine est plus puissant pour le chlorométal que pour le chlorhydrate.

Action antagoniste de la belladone sur l'effet du chlorhydrate et du manganochlorure d'acétylcholine.

L'action inhibitrice des alcaloïdes de la belladone sur l'effet de l'acétylcholine se joue aux synapses. De faibles doses d'atropine contrecarrent totalement l'effet de la base quaternaire acétylée. Avec le manganochlorure il n'en est pas toujours ainsi. Ce sel est bien neutralisé dans son action myotique par les principes actifs de la belladone, mais cette action demande plus de temps et vraisemblablement le point d'attaque de cette neutralisation est différent.

En résumé, en synthétisant des chlorométaux d'acétylcholine, on obtient des corps chimiquement stables et difficilement hydrolysables.

Parmi eux c'est le manganochlorure d'acétylcholine qui est le plus intéressant. Il est stable, ne s'hydrolyse pas spontanément en solution aqueuse, cristallise et n'est pas hydroscopique. Ce complexe est moins toxique que le chlorhydrate. Il produit une hypotension à dose égale de la base quaternaire acétylée du chlorhydrate 7 fois plus durable. Son action immédiate est moins brutale ; elle n'est ni muscarinienne, ni nicotinique. Comme le chlorhydrate, il ne connaît pas d'accoutumance et ne doit ses vertus qu'à sa stabilité physico-chimique plus grande que celle du dérivé chloré simple.

L'action hypotensive mesurée sur la carotide est de même durée et de même intensité que celle que l'on observe sur l'artère rétinienne du lapin. Cependant, le point d'attaque du manganochlorure d'acétylcholine diffère de celui du chlorhydrate.

4° *Mode d'action intime.* — Il y a dans la thérapeutique et l'action physiologique de l'acétylcholine un paradoxe qui n'est qu'apparent. Le chlorhydrate d'acétylcholine semble n'agir en clinique qu'à des doses pléodynamiques et en physiologie son rôle est oligodynamique. Le clinicien injecte volontiers l'acétylcholine à dose de 0.20 g et ceci plusieurs fois dans la journée au cours de graves affections vasculaires, mais l'expérimentateur sait que le muscle isolé répond à des concentrations infiniment moindres. Comment, dès lors, s'expliquer l'écart énorme qui sépare le médicament chez l'homme de l'hormone en physiologie ?

L'acétylcholine se trouve dans l'organisme sous forme de complexe vraisemblablement lipoprotidique et inactif.

Or, le clinicien, en injectant le chlorhydrate d'acétylcholine, inonde l'organisme d'une hormone libre et cette hormone est immé-

diatement happée par la cholinestérase. Cette vitesse est d'autant plus grande que le taux de l'acétylcholine est plus fort (Bender). Galehr et Plattner ont, en effet, montré qu'un cc. de sang détruit une solution d'acétylcholine au 1/10.000e en 24 secondes à une température de 20° et en 15 secondes à une température de 40°.

En injectant donc 0,20 g de chlorhydrate aux malades et en comptant une résorption sanguine maximale et pratiquement irréalisable à cause d'une destruction enzymatique locale, nous aurons pour 7 litres de sang une concentration de 30 grammes au cc.

Ces considérations font comprendre que l'injection d'acétylcholine en clinique doit être de nature pléodynamique, quoiqu'il faille se rappeler que chez le lapin l'injection de petites doses peut avoir un effet plus prolongé.

Le chlorométal augmente la durée de l'hypotension chez le lapin de 10 fois celle exercée par le chlorhydrate.

Ces quelques réflexions nous montrent que la posologie du manganochlorure d'acétylcholine doit tenir compte en clinique de la différence fondamentale qui existe entre le chlorométal et le chlorhydrate d'acétylcholine.

La libération de cette acétylcholine doit se faire selon les besoins physiologiques de l'excitation nerveuse sans pour cela être liée au nerf lui-même. En effet, Von Euler a montré que l'acétylcholine est encore active sur les tissus dépourvus de système nerveux (vaisseaux placentaires, membranes amniotiques, etc.). Mais cette constatation n'empêche nullement que le nerf soit chargé de cette hormone. Marnay a, en effet, démontré que les plaques motrices ont un taux de concentration de 1.000 fois et plus supérieur à celle des muscles. Or, ce complexe acétylcholine-substances lipoprotidiques resterait inattaquable par le ferment hydrolysant parce que ce dernier serait séparé de son substrat par les membranes imperméables à l'une comme à l'autre. Le ferment se localise à la surface des cellules. Lorsque la liaison s'établit entre l'acétylcholine et son ferment elle se ferait par échange ionique.

La présence d'ions étrangers peut perturber cet échange, de telle sorte que l'on peut se représenter la structure de la cholinestérase comme une molécule présentant deux pôles d'attraction, l'un pour le groupement ester, l'autre chargé négativement et servant de fixateur au substrat.

Si l'on prend comme étalon la dose de chlorhydrate d'acétylcholine de 0,10 g, celle du manganochlorure sera de 0,01 g.

Ainsi :

1° La transformation de l'acétylcholine en son complexe manganochlorure en fait une médication oligodynamique à l'encontre du chlorhydrate qui est d'action pléodynamique ;

2° Le mécanisme d'action du manganochlorure tient au fait que ce complexe n'est que difficilement hydrolysable de lui-même et par la cholinestérase.

On a invoqué deux facteurs pour expliquer le paradoxe de l'effet éphémère du manganochlorure en injection intra-veineuse comparativement à son action durable en injection sous-cutanée :

a) D'une part le pH du sang précipite le manganèse ;

b) D'autre part l'action différentielle du manganochlorure avec le chlorhydrate est d'ordre biochimique : la puissance de diffusion du complexe métallique est inférieure à celle du chlorhydrate de la base quaternaire ; et qui dit diffusion différée peut expliquer une action plus durable. Ceci par le fait que le manganochlorure agit sur la perméabilité cellulaire. Tout se passe comme si le manganèse contractait avec les éléments constitutifs de la membrane cellulaire des liens réversibles qui entravent la perméabilité.

5° *Preuves expérimentales de l'activité per os.* — Pour trancher la question de savoir si le manganochlorure d'acétylcholine agissait par voie bucale, FROMMEL et BISCHLER prirent la mesure de la tension de l'artère rétinienne sur le lapin en position normale.

Ces épreuves montrèrent que la pression de l'artère rétinienne réagit à l'ingestion par sondage de 25 mg par kilo de manganochlorure.

1er lapin : la pression rétinienne, qui est de 50 au début, tombe à 40 à la 15^{e} minute et se maintient à ce chiffre jusqu'à la 60^{e} minute.

2^{e} lapin : au début la pression rétinienne descend à 45 à la 15^{e} minute, à 35 à la 60^{e} minute.

A six étudiants à jeun ils firent absorber 0,15 g de manganochlorure d'acétylcholine. Voici les résultats obtenus, comparatifs entre la tension de l'artère rétinienne et la pression de l'artère du bras :

	Avant		30'		60'		90'		120'	
	B	R	B	R	B	R	B	R	B	R
1.	12-6	20-40	12-6	20-40	11-6	20-35		10-35	11-6	10-35
2.	13-7	30-55	12-7	30-50	12-7	25-40		20-40	11-7	25-40
3.	15-10	50-100	16-10	40-80	16-10	35-70		30-70	16-10	30-60
4.	14-8	55-70	14-8	30-60	13-8	30-60	13-8	25-50	12-8	30-60
5.	14-9	40-70	15-10	30-70	15-10	30-60	15-9	30-55	15-10	30-60
6.	14-10	35-70	14-10	35-70	13-9	25-50	14-9	30-60	14-10	25-50

D. — Expérimentations cliniques.

1° *Variabilité de certains résultats et mode d'action en pathologie.*

Dubois, Poulsen, Leroy et Couzi, dans les *Annales Oculistiques* d'avril 1950, écrivent au sujet de la thérapeutique acétylcholinique en ophtalmologie :

« Les faits constatés cadrent avec la théorie, l'acétylcholine se comporte comme un excitant du parasympathique oculaire. Elle dilate les vaisseaux, abaisse la tension artérielle rétinienne et contracte la pupille. »

Les injections lentes d'acétylcholine donnent souvent des résultats différents et même contradictoires, l'action sur la circulation rétinienne n'est pas très apparente et de plus elle est extrêmement fugace. La mesure de la PA rétinienne par le procédé de Bailliart montre habituellement une chute des 2 pressions, diastolique et systolique, qui commence quelques minutes après l'injection pour devenir maximum dans le quart d'heure, mais le taux de l'abaissement est minime et, vu la fugacité de l'effet, peut facilement passer inaperçu.

La revue de la littérature permet de se convaincre rapidement des divergences qui règnent entre les auteurs.

Marcolongo et Sita observent une légère diminution de la TA rétinienne.

Villaret et J. Besançon ont vu une dilatation des vaisseaux rétiniens précéder la chute de la pression. Courlaud et Kahane ont observé les mêmes phénomènes sur le lapin.

Putinvery a trouvé sur le chien une contraction des artères et des veines, suivie de la chute de la PA générale. Porsaa, expérimentant sur le singe, a vu dans 91 % des cas une dilatation avec hypotension, mais précédée dans 20 % des cas d'une contraction liée à une diminution de la PA générale. La contraction extrêmement fugace passerait totalement inaperçue.

La dilatation se produirait 30 secondes après le moment où la pression humérale est à son point le plus bas. La pression générale devrait baisser d'une certaine quantité pour que la modification du calibre des vaisseaux rétiniens s'amorce. Pour cet auteur, la dilatation ne serait pas le fait de l'acétylcholine, mais de la chute de la pression générale.

Pour Corrado, il y aurait vaso-dilatation après injection de petites doses, mais pas de concomitance avec les modifications de la pression humérale.

Gallois et Deschamps ont constaté une vaso-dilatation dans la majorité des cas, sur 30 malades, par injection sous-cutanée.

Redslob parle d'une dilatation prolongée.

Fiamberti et Raverdino ont d'abord vu une phase initiale de contractions très fugaces, puis une vaso-dilatation artérielle qui semble en rapport avec une chute de la pression humérale.

En somme les opinions sont assez variables puisqu'elles vont de l'absence de réaction à la vaso-dilatation simple ou précédée d'une phase de vaso-constriction. *Ceci dépend en partie du terrain.* L'injection sous-cutanée de chlorhydrate agit fugacement, rapidement. Le manganochlorure, plus progressif, apporte à l'organisme plus qu'un médicament d'urgence d'action brutale, il y apporte un principe qui s'y trouve en quantité insuffisante. D'après Dubois et Poulsen, l'absorption per os de 0,15 g de manganochlorure a donné des résultats très peu probants sur la circulation rétinienne de l'homme à l'état physiologique. Il conclut : « Reste évidemment l'expérimentation pathologique dont on sait qu'elle peut, très notablement, différer de l'expérimentation physiologique, c'est assez souvent le cas de l'acétylcholine. C'est aussi le cas de l'atropine et de la pilocarpine qui sont incapables de provoquer la moindre hypotonie ou hypertonie de l'œil sain. » Le manganochlorure agit essentiellement sur les états pathologiques. C'est le but de notre expérimentation.

Très souvent, l'excitation sympathique avec éréthisme cardiaque et vaso-constriction périphérique est seul responsable de l'anormale élévation tensionnelle. Pour GALLAVARDIN, il y a de tout dans les hypertensions juvéniles et tout d'abord des hypertensions sympathiques liées presque toujours à un certain degré d'excitation tachycardique. Sur cela et sur les signes oculaires de cette hypertension l'acétylcholine est une indication majeure par son rôle parasympathicomimétique.

Mais d'autre part le chiffre n'est rien, l'évolution est tout. Rien n'est plus éloigné des mathématiques que la médecine, et cela suffit à faire le procès de ces malades impénitents qui portent en sautoir le chiffre de leur tension et croient pénétrer le secret de leur bonne ou de leur mauvaise fortune et à faire le procès de ceux qui recherchent uniquement dans les chiffres les résultats d'une expérimentation médicale.

En effet, *les troubles fonctionnels* sont ceux qui nous paraissent les plus influencés par le manganochlorure d'acétylcholine. La baisse de la tension au niveau des grosses artères ne suit pas toujours cette amélioration subjective. Pourquoi ? C'est que l'*acétylcholine agit sur les artérioles.* Or, d'après DONZELOT, c'est pratiquement au niveau du système artériolocapillaire que siègent les résistances périphériques. Or, ce système, loin de présenter la passivité qu'on lui a longtemps attribuée, est pourvu d'une contractilité, minime à la vérité, mais qui revêt une importance considérable du fait du nombre et de l'étendue.

Le manganochlorure d'acétylcholine excite ces fibres lisses ; il n'entraîne pas de stase, de congestion des parties périphériques.

Pour DONZELOT, le spasme du système artériolocapillaire est *certain* au cours de l'hypertension. Les accidents « en éclipse » que l'on peut observer directement au niveau du réseau rétinien en constituent la *preuve irréfutable.*

On a parlé, pour expliquer l'hypertension artérielle permanente, d'un phénomène également permanent. On a donc été amené à se demander s'il n'existerait pas un état du système artériolocapillaire voisin du spasme, mais différent cependant de lui en ce sens qu'*il serait permanent.* On l'a appelé hypertonie. C'est-à-dire un trouble du tonus des fibres musculaires lisses résultant lui-même d'une dissociation entre les fonctions *toniques et kinétiques* de ces fibres. D'où

provient cet état d'hypertonie ? VAQUEZ l'expliqua par la théorie surrénalo-chromaffinienne. Le système régulateur de la tension artérielle comporte deux éléments essentiels, l'un nerveux vagosympathique, l'autre humoral hormonal et électrolytique. C'est par l'action hormonale que nous pouvons agir efficacement sur cette TA puisque l'acétylcholine est le médiateur chimique et qu'elle agit essentiellement sur les artérioles. Or, GENET et CHARPENTIER invoquent à l'origine des *spasmes vasculaires une carence en acétylcholine,* la thérapeutique devant tendre à y suppléer par l'administration de petites doses prolongées.

En fait, dans les variations de la résistance périphérique, les capillaires, à s'en tenir au terme anatomique du mot, ne doivent guère intervenir dans la réalisation de la barrière qui crée l'hypertension ; leur trajet est trop court et leur paroi trop faible. C'est bien plutôt *aux artérioles terminales* qu'il faut songer, petits vaisseaux innombrables dont le diamètre égale à peine 1/10^{e} de mm., mais qui sont, en revanche, très musclés. Si quelque partie du réseau joue un rôle dans la genèse et l'évolution de l'hypertension artérielle, c'est certainement celle-là.

Le tonus artériolaire, dont les variations sont grandes, est, dans une certaine limite, indépendant du calibre. Les muscles cavitaires peuvent augmenter leur tension sans modifier le calibre de la cavité qu'ils enserrent. Il ne faut pas confondre entièrement vaso-constriction et hypertonicité pariétale.

Il existe à l'état normal un équilibre à peu près constant entre les chiffres huméraux et rétiniens. C'est à la réaction du muscle pariétal que nous devons d'abord songer dans les ruptures si fréquentes de cet équilibre habituel. Dans les formes graves de l'hypertension, les chiffres rétiniens s'élèvent anormalement.

En résumé, *l'examen de la circulation rétinienne éclaire sur le rôle de la résistance artériolocapillaire à toutes les étapes de l'hypertension artérielle.* Cette résistance, fonction du tonus artériolaire, peut être mesurée sur le *plan rétinien.* Elle est la manifestation la plus constante de la contraction angio-spastique. Elle précède parfois l'hypertension générale, elle en prouve la gravité. L'hypotension rétinienne, signe de la défaillance du tonus, n'est pas exceptionnelle chez l'hypertendu ; elle accompagne souvent chez lui certains accidents rétiniens qui doivent faire craindre, par une défaillance analogue du réseau encéphalique, des complications graves.

L'étude de la circulation rétinienne, seul réseau profond de l'organisme accessible aisément à l'investigation directe, permet de poser certaines indications thérapeutiques particulières en confrontant l'examen de la circulation générale avec les résultats fournis par l'ophtalmoscopie et la tonoscopie.

Par une généralisation licite, les constatations effectuées au niveau des vaisseaux rétiniens peuvent dans une certaine mesure servir de guide pour *le traitement des troubles circulatoires des centres nerveux céphaliques.*

Par *son action antispasmodique*, le manganochlorure d'acétylcholine présente un grand intérêt. Les troubles visuels récidivant d'origine spasmodique se traduisent par des accès d'éclipses visuelles partielles ou totales sous forme de scotomes d'amblyopie ou de cécité.

L'amblyopie récidivante est le symptôme signal habituel du spasme rétinien. Elle se manifeste sous les formes les plus variées depuis le brouillard passager qui tombe devant les yeux jusqu'au flou passager des objets. L'apparition d'un spasme au cours d'une hypertension est un signe de gravité. Cette constatation est un accord avec la conception allemande qui fait du spasme l'apanage de l'hypertension blanche opposée à l'hypertension rouge moins grave.

Le spasme ne lèse ni l'artère, ni la rétine. Les auteurs allemands ont prouvé expérimentalement que l'hypertension provoque, aux bifurcations artérielles, des lésions pariétales que seul l'examen microscopique peut déceler. Ces faits sont très en faveur d'un spasme réflexe artériolocapillaire. Certains spasmes de l'hypertension sont d'origine humorale par médiateur chimique.

2° *Résultats du Professeur* Frommel *et ses élèves.*

Les études cliniques ont montré aux auteurs qui se sont antérieurement occupés de cette question que le manganochlorure d'acétylcholine, comme le chlorhydrate, agissent bien électivement sur les artérioles et qu'il touche peu la vasomotricité des gros troncs artériels. Le manganochlorure d'acétylcholine combat les symptômes secondaires de l'hypertension (vertiges, céphalées, mouches volantes) plus qu'il n'abaisse la pression de l'artère brachiale.

Ils ont tout d'abord recherché l'influence de la base quaternaire acétylée sur la tension de l'artère rétinienne et brachiale de l'homme sain. Des sujets absorbent 0,20 g de manganochlorure à jeun. En voici les résultats :

a) Réponse de l'homme sain à l'absorption de 0,15 g de manganochlorure d'acétylcholine per os.

Sur 6 sujets âgés de 25 à 50 ans physiologiques, le chlorhydrate d'acétylcholine agit per os, mais son action est modeste et de courte durée, alors que l'action du complexe métallique abaisse d'une façon durable la pression systolique de l'artère rétinienne. L'absorption de cette dose de manganochlorure n'influence que très modérément et d'une façon inconstante la pression de l'artère brachiale. Par contre il exerce une action hypotensive nette de la pression de l'artère rétinienne. Cette hypotension s'exerce davantage sur la systolique que sur la diastolique. Cette chute tensive a son action maximum une heure et demie après l'absorption du manganochlorure, puis elle tend à se corriger dès la deuxième heure. La pression de la brachiale, par contre, ne subit pas de variations parallèles.

b) Réponse de malades faiblement hypertendus à l'absorption de 0,30 g de manganochlorure (âge moyen 60 ans).

C'est-à-dire malades dont la pression rétinienne est inférieure à 30-80 et la pression au bras inférieure à 15-8.

La moyenne de baisse exprimée en % de sa valeur primitive est de — 22 %.

Pour la diastolique rétinienne de	— 20 %
Pour la systolique rétinienne de	— 5 %
Pour la systolique au bras de	— 5 %
Pour la diastolique au bras	— 0

c) Réponse des artères chez des hypertendus moyens (même dose, âge moyen 60 ans).

C'est-à-dire malades dont la pression rétinienne est inférieure à 50-100 et la pression au bras inférieure à 20-10.

Moyenne de baisse :

Pour la diastolique rétinienne de	— 27 %
Pour la systolique rétinienne de	— 27 %
Pour la systolique au bras	— 11 %
Pour la diastolique au bras	— 6 %

d) Réponse des artères chez des sujets fortement hypentendus (même dose, âge moyen 62 ans).

Malades dont la pression rétinienne est supérieure à 50-100 et la pression au bras supérieure à 20-10.

Moyenne de baisse : S.R. — 13 %.
D.R. — 33 %.
S.B. — 11 %.
D.B. — 6 %.

De ces moyennes on peut tirer les conclusions suivantes :

— les patients non ou faiblement hypertendus réagissent comme l'homme sain, c'est-à-dire à peine ou nullement.

— les malades affectés d'une hypertension moyenne réagissent fortement à la rétinienne et moins à la brachiale. La base quaternaire agit ici électivement sur les artérioles.

— les grands hypertendus réagissent surtout à la diastolique rétinienne.

Ces constatations permettent d'affirmer que les artérioles réagissent mieux que les grands troncs artériels à l'état pathologique, et que lorsqu'un certain palier de l'hypertension est acquis la réponse à la vaso-dilatation acétylcholinique s'accentue.

L'examen clinique complet et l'âge des malades permettent de conclure que l'artériosclérose n'est pas un obstacle à la réaction hypotensive des artérioles. Cette constatation est surprenante, car logiquement tout laisserait supposer que la perte de l'élasticité des tuniques artérielles due à un processus sclérosant devrait entraîner une moindre sensibilité réactionnelle. Ceci fait croire aux chercheurs que le vieillissement des artères se caractérise plus par un défaut de production de la base quaternaire acétylée que par une déficience du couple acétylcholine-cholinestérase. Il est vraisemblable que ce défaut de cholinergie explique partiellement l'absence de réactions vaso-motrices émotionnelles, l'absence souvent de la transpiration et la faiblesse du vieillard. (Travaux de Frommel, Mach, Fallet, sept. 1949.)

3° *Les critères de l'appréciation clinique de l'action du manganochlorure d'acétylcholine.*

a) Nous ne pensons pas que la baisse de la pression artérielle puisse être un critère d'appréciation suffisant en clinique. L'action de cette hormone se traduit bien plus sur les symptômes fonctionnels

secondaires à l'hypertension ou à des troubles vasculaires périphériques. Ce sont les céphalées, les vertiges, les mouches volantes, l'amblyopie, les bourdonnements d'oreilles, l'insomnie qui peuvent être améliorés. Alors que la diminution de la tension ne suit pas toujours.

b) Il faut songer au cours de ces expérimentations que le fait d'aliter les malades, de les soustraire au milieu familial et au travail, constitue pour l'observateur impartial un handicap qui est tout aussi important que les désavantages d'un traitement ambulatoire. Le thérapeute doit donc prendre en considération la condition du sujet. Son jugement est d'ordre relatif. Ceci dit, les expériences cliniques pratiquées tant par le Docteur SÉJOURNET (Paris), que par le Professeur DARDENNE (Toulouse) et nous-même concordent avec celles du Professeur FROMMEL pour prouver l'activité du manganochlorure d'acétylcholine sur la pression de l'artère centrale de la rétine et surtout sur les signes fonctionnels de l'hypertension. Alors que la prise de la tension artérielle au bras ne montre que rarement une baisse effective.

4° Dans sa thèse, SÉJOURNET indique les résultats de 18 malades chez lesquels il a fait prendre per os 0,15 g de produit à jeun : les tensions maximum et minimum ont été prises de 1/2 heure en 1/2 heure :

	0'	30'	1 h.	1 h. 30
	—	—	—	—
1. TA	28-15	27-14	27-14	27-14
TR	60-130	45-130	40-130	40-130
2. TA (68 ans)	28-13	26-12	26-12	26-13
TR	50-130	45-130	40-130	40-130
3. TA (63 ans)	20-11	15- 9	16-10	15- 9
TR	30-85	25-80	25-75	25-75
4. TA (68 ans)	21-11	20-11	20-11	18-10
TR	50-120	40-120	40-110	30-100
5. TA (57 ans)	15- 9	14- 8	17-10	
TR	20-70	20-60	20-50	
6. TA (54 ans)	18-10	14- 9	15- 9	16- 9
TR	25-70	25-70	20-50	20-60
7. TA (74 ans)	22-10	16- 6	18- 7	20- 8
TR	30-75	30-80	25-70	30-70
8. TA (68 ans)	20-11	16-10	16-10	18-10
TR	30-110	25-90	25-60	25-70

9. TA (68 ans)	23-10	18- 9	18- 9	21- 9
TR	40-100	20-80	20-90	20-90
10. TA (43 ans)	27-16	25-16	25-16	25-16
TR	80	60	60	65
11. TA (65 ans)	15- 6	14- 5	13- 5	14- 6
TR	20-50	20-50	20-40	20-40
12. TA (75 ans)	24-11	21-10	19- 9	19-10
TR	130	100	80	70
13. TA (35 ans)	19-12	19-13	18-12	17-12
TR	50-90	40-60	30 70	30 60
14. TA (54 ans)	21-11	17-11	17-11	17-10
TR	40-100	30-90	25-70	25-70
15. TA (60 ans)	23-11	16- 9	17- 9	18-10
TR	40-90	30-70	30-70	30-60

OBSERVATIONS

Les unes viennent de notre expérimentation personnelle poursuivie dans le service de notre Maître le Professeur Beauvieux avec le concours du Docteur Duriez. Les autres nous ont été communiquées par le Professeur Dardenne (Toulouse).

(T.A. prise au Pachon.)

T.O. prise au tonomètre de Schiotz.)

(T.A.C.R. prise à l'ophtalmodynamomètre de Bailliart.)

I. — Epreuves pratiquées sur des hypertendus maintenus au repos depuis plusieurs jours. On a donné chaque fois quatre comprimés de manganochlorure d'acétylcholine dilués dans de l'eau.

N° 1. Mme M..., 35 ans, T.A. 19-11.

F.O. : léger œdème papillorétinien à droite.

T.A.C.R. : 95.

Une heure après : T.A.C.R. 95.

Une h. 30 après — 90.

N° 2. Mme M.., 46 ans.

Hypertension maligne du type vasculaire sténosant.

Smithwick il y a deux ans.

Fibrome, phlébite post-opératoire avec séquelles durables et actuellement évolutives.

T.A. 22-14.

T.A.C.R. : 110.

30' après : T.A. 20-14, T.A.C.R. 85.
1 heure : — 19-13, — 85.
1 h. 30 : — 20-13, — 90.

N° 3. M. R., 42 ans.

Forme vasculaire suspecte d'évolution vers la malignité.

Avant médicament TA : 22-12, TR : 70.
30' après 21-12, 70.
1 heure 21-10, 70.

N° 4. M. G..., 31 ans.

Forme vasculaire avec panartérite.

Avant médicament TA : 19-12. TR : 95.
30' après 17-11. 85.
1 heure 17-11. 90.
1 heure 30 17-12. 90.

N° 5. Mme V..., 47 ans.

Forme vasculaire sténosante avec gros facteur neurotonique.

Avant médicament TA : 23-11. TR : 75.
30' après 23-11. 65.
1 heure 22-11. 70.

N° 6. Mme S..., 42 ans.

Forme vasculaire sténosante. Hémiplégie alterne récente.

Avant médicament TA : 22-11. TR : 95.
30' après 21-11. 95.
1 heure 22-11, 95.

N° 7. Mme L..., 44 ans.

Forme exsudative avec léger œdème papillo-rétinien. Pas de signes vasculaires.

Avant médicament TA : 22-14, TR : 120.
30' après 21-13, 110.
1 heure 23-14, 110.

N° 8. M. L..., 29 ans.

Forme vasculaire sténosante avec important facteur angiospastique. Hypertension très juvénile.
Surrénalectomie il y a quatre ans.

Avant médicament TA : 18-12. TR : 65.
30' après 18-13, 85.
1 heure 18-14, 65.
1 heure 30 18-13, 65.

N° 9. M. M..., 46 ans.

Forme vasculaire sténosante. Périartérite importante au FO. Coronarite sévère.

Influence très favorable du repos, le moindre mouvement entraîne une élévation durable de la TA.

Avant médicament TA :	20-12,	TR : 100.
30' après	20-12,	80.
1 heure	19-11,	80.
1 heure 30	18-11,	85.

10° Mme S..., 29 ans.

Forme exsudative très maligne avec œdème papillo-rétinien important.

Avant médicament TA :	25-16,	TR : 100.
30' après	23-15,	100.
1 heure	24-18,	120.
1 heure 30	24-17,	110.

11° Mme D...

Forme vasculaire sténosante.

Avant médicament TA :	25-14,	TR : 70.
30' après	26-13,	60.
1 heure	22-13,	65.

12° Mme R..., 43 ans.

Forme exsudative avec léger œdème papillo-rétinien.

Avant médicament TA :	24-14,	TR : 110.
30' après	22-13,	110.
1 heure	21-13,	100.
1 heure 30	21-13,	110.

II. — Traitement ambulatoire de sujets absorbant 6 comprimés à 0,05 g par jour de manganochlorure d'acétylcholine, 2 comprimés le matin, 2 à midi, 2 le soir.

N° 13. M. B..., 76 ans.

Le 4 mai 1950 :

TO < OD 24 / OG 30

TA : 25-10.

TR : 50-120.

Sclérose cristalinienne plus marquée à l'œil droit, capillarose sénile maculaire visible principalement à l'OG.

Artères filiformes.

Le 28 juin 1950 :

TO < OD 20 / OG 20

TA : 23-9.

TR : 40-110.

N° 14. Mme R..., 62 ans.

Le 12 mai 1950 :

TO < OD 27 / OG 27

TA : 23-7.

Céphalées.

Sensation de douleurs compressives dans les yeux.

Bourdonnements d'oreille.

Pas de lésion du FO.

TR : 35-140.

On ordonne du mangano-chlorure.

Le 19 mai 1950 :

TO < OD 23 / OG 23

TA : 20-7.

TR : 40-115.

Le 26 mai 1950 :

TO < OD 23 / OG 23

TA : 19-8.

TR : 35-120.

Céphalées beaucoup moins fréquentes et d'intensité plus faible.

Bourdonnements plus rares.

Le 7 juin 1950 :

Plus de céphalées.

Disparition de la sensation de douleurs constrictives autour des yeux.

Plus de bourdonnements d'oreille.

TO < OD 20 / OG 20

T.A. : 20-8.

TR : 40-120.

Le 17 juin 1950 :

Arrêt du traitement.

Le 26 juin 1950 :

TO < OD 17 / OG 18

TA : 19-8.

TR : 35-135.

Le 10 juillet 1950 :

TO < OD 15 / OG 18

TA : 19-8.

TR : 35-110.

Pas de reprise des signes fonctionnels.

N° 15. M. D..., 49 ans.

Le 22 juin 1950 :

TO < OD 16 / OG 18

TA : 23-9.

FO : artères et veines sinueuses, veines un peu dilatées Périartérite et périphlébite dans les segments nasals et temporals supérieurs. Quelques exsudats disséminés.

Signe du croisement.

En résumé, FO de rétinite hypertensive au début.

TR : 65-165.

Céphalées occipitales, amblyopie passagère, pas de vertiges ni de bourdonnements.

Administration de mangano-chlorure.

Le 29 juin 1950 :

Céphalées diminuées.

TA : 23-9.

TR : 60-140.

N° 16. Mme B..., 63 ans.

Le 15 juin 1950 :

TO < OD 19 / OG 19

TA : 23-9.

TR : 40-95.

Céphalées frontales et surtout occipitales assez accentuées dans la journée.

Bourdonnements d'oreilles.

Administration de mangano-chlorure.

Le 28 juin 1950 :

Amélioration des signes fonctionnels.

TA : 18-8.

TR : 40-85.

N° 17. M. C..., 58 ans.

Le 15 juin 1950 :

Se plaint de céphalées, mouches volantes, brouillards devant l'œil droit.

FO : veines un peu dilatées.

TO < OD 18 / OG 22

TA : 18-9.

TR : 30-110.

Le 20 juin 1950 :

Disparition complète des céphalées.
Disparition totale des mouches volantes.
Disparition des éclipses visuelles de l'œil droit.

TO < OD 20 / OG 20

TA : 18-9.

TR : 25-65.

Le 27 juin 1950 :

Pas de reprise des troubles fonctionnels.

TO < OD 18 / OG 18

TA : 15-9.

TR : 15-70.

Arrêt du traitement.

N° 18. Mme M..., 70 ans.

Le 9 mai 1950 :

TO < OD 26 / OG 26

TA : 25-9.

TR : 50-130.

FO : veines dilatées, signe du croisement, sclérose péripapillaire sénile.

Administration de mangano-chlorure et pilocarpine.

Le 27 juin 1950 :

TO < OD 20 / OG 20

TA : 24-9. — TR : 40-120.

Le 30 juin 1950 :

TO < OD 23 / OG 23

TA : 25-9. — TR : 65-130.

N° 19. M. C..., 49 ans, donneur de sang.

Le 24 mai 1950 :

Après une saignée :

TO < OD 18 / OG 18

TA : 19-6.

TR : 45-140.

Mouches volantes — Céphalées matinales quotidiennes jusqu'à 10 heures.

Rares bourdonnements d'oreille.

Vertiges.

Le 7 juin 1950 :

Avant une saignée.

TO < OD 18 / OG 17

TA : 22-8. — TR : 50-150.

Le 25 juin 1950 :

Avant une saignée.

Céphalées moins importantes, plus de mouches volantes, toujours quelques bourdonnements.

TO < OD 18 / OG 18

TA : 22-8. — TR : 60-115.

N° 20. M. C..., 80 ans.

Le 24 mai 1950 :

Céphalées, bourdonnements d'oreille, mouches volantes.

TO < OD 23 / OG 23

TA : 26-8. — TR : 45-130.

Administration de mangano-chlorure.

Le 31 mai 1950 :

TO < OD 23 / OG 23

TA : 25-8. — TR : 50-110.

Le 7 juin 1950:

Amélioration des signes fonctionnels.

TO < OD 21 / OG 21

TA : 21-8. — TR : 45-120.

Le 10 juillet 1950 :

Pas de céphalées ; bourdonnements d'oreilles beaucoup moins intenses, ne gênant presque plus le malade, mouches volantes « plus petites ».

TO < OD 20 / OG 20

TA : 20-8. — TR : 40-110.

N° 21. Mme B..., 36 ans.

Le 1er juillet 1950 :

Céphalées fréquentes au cours du travail, entraînant l'obligation de se reposer.

Mouches volantes, pas de bourdonnements, ni vertiges.

TA : 18-8. — TR : 5-50.

Le 8 juillet 1950 :

TA : 18-8. — TR : 10-50.

Amélioration des signes fonctionnels.

N° 22. M. C..., 36 ans.

Le 6 juillet 1950 :

TO < OD 15 / OG 15

TA : 22-10. — TR : 25-80.

FO : Pas de troubles fonctionnels.

Le 12 juillet 1950 :

TO < OD 15 / OG 15

TA : 22-10. — TR : 25-70.

N° 23. M. R..., 50 ans.

Le 30 juin 1950 :

TO < OD 27 / OG 27

TA : 25-15. — TR : 70-150.

Pas de signes fonctionnels.

Le 7 juillet 1950 :

TO < OD 22 / OG 22

TA : 23-15. — TR : 65-140.

N° 24. Mme D..., 53 ans.

Le 30 juin 1950 :

TO < OD 18 / OG 18

TA : 29-9. — TR : 45-140.

Pas de céphalées, sensations de pluie tombant devant les yeux. Administration de mangano-chlorure.

Le 13 juillet 1950 :

TO < OD 18 / OG 18

TA : 20-9. — TR : 40-110.

N° 25. M. B..., 30 ans.

Le 30 juin 1950 :

TO < OD 18 / OG 18

TA : 20-7. — TR : 20-70.

Céphalées, brouillard devant les yeux.

Le 6 juillet 1950 :

Céphalées moins importantes. Moins de brouillard.

TO < OD 18 / OG 18

TA : 19-7. — TR : 20-65.

Le 11 juillet 1950 :

TO < OD 18 / OG 18

TA : 19-7. — TR : 15-60.

Amélioration des signes fonctionnels.

N° 26. Mme B..., 64 ans.

Le 11 juin 1950 :

TA : 23-10. — TR : 80-150.

Céphalées importantes, mouches volantes.

Le 2 juillet 1950 :

TO < OD 15 / OG 15

TA : 17-9. — TR : 70-140.

Disparition des signes fonctionnels.

INDICATIONS DU MANGANOCHLORURE D'ACÉTYLCHOLINE

Ces essais thérapeutiques nous montrent d'une part l'action sur la tension de l'artère centrale de la rétine dont la baisse est fréquente, mais surtout la grande efficacité sur les troubles fonctionnels de l'hypertension, sur les céphalées, les mouches volantes, l'amblyopie.

D'autre part, la constatation au niveau des artères rétiniennes des effets de ce médicament l'a fait prescrire dans la recherche de l'origine et dans le traitement des divers symptômes d'oblitération du tronc ou des branches de l'artère et même de la veine centrale de la rétine. Il convient de rappeler les indications du chlorhydrate, sous-cutanées, soit par os, dans la rétinite circinée, la migraine ophtalmique avec scotomes scintillants, les troubles de la vision périphérique, les troubles visuels d'origine cérébrale ou consécutifs à l'intoxication quinique arsénicale, dans certaines névrites rétrobulbaires. Dans le glaucone chronique, adjointe aux traitements locaux, l'acétylcholine, dont l'action serait sourtout conditionnée par l'état des vaisseaux oculaires, a donné des améliorations notables principalement dans le domaine de la vision et des champs visuels. La prise systématique de la TO nous a montré que, sans pilocarpine, le manganochlorure d'A. entraînait un abaissement net de cette TO chez des sujets faiblement hypertoniques. Il agit surtout dans l'hypertension avec angio-spasme.

Le manganochlorure d'acétylcholine est le remède le plus puissant de ces divers états pathologiques. Il ne peut agir qu'autant que l'oblitération des vaisseaux n'est pas absolue. On évitera de renoncer au traitement après un effet portant seulement sur quelques jours.

Par son action antispasmodique, le manganochlorure joue un rôle essentiel dans le traitement de l'hypertension avec angiosclérose et dans les états spasmodiques très souvent liés.

Dans certains cas le manganochlorure d'acétylcholine n'a donné aucun résultat. Ce n'est pas une raison parce qu'il ne guérit pas tout ce qui est de son domaine pour le rejeter.

CONCLUSIONS

Nouveau sel métallique de l'acétylcholine, le manganochlorure tend à remplacer dans la thérapeutique moderne le chlorhydrate, car il présente sur ce dernier de gros avantages.

Il s'administre soit en injections sous-cutanées, soit per os. Il est aussi actif dans les deux cas, alors qu'il n'agit pas en injections intraveineuses, car le pH du sang précipite le manganèse.

Per os ou sous-cutané, il a une action sept fois plus durable que le chlorhydrate, grâce au sel métallique modifiant la perméabilité cellulaire et déterminant la puissance de diffusion du produit.

Par cette durée, cette progressivité, il y a beaucoup moins lieu de craindre les accidents de réaction hypertensive, parfois brutale avec le chlorhydrate.

A la suite des recherches du Professeur FROMMEL, nos essais de thérapeutique clinique pratiqués dans le service du Professeur BEAUVIEUX nous permettent de conclure que :

1° EXPÉRIMENTALEMENT.

— Chez le lapin, l'administration sous-cutanée ou par sondage de manganochlorure d'acétylcholine provoque une baisse de tension rétinienne.

— Chez l'homme, l'administration à jeun de 0,30 g du produit provoque, en une proportion importante de cas, des baisses de la pression de l'artère rétinienne de l'ordre de 30 %, portant surtout sur la maximale.

2° CLINIQUEMENT.

Le gros avantage de l'absorption per os permet d'administrer ce médicament d'une façon plus agréable pour le malade et pendant très longtemps, ce qui entraîne la possibilité d'un apport continu d'acétylcholine qui manquerait chez certains sujets atteints d'hypertension surtout spasmodique.

Au point de vue posologie, nous avons ordonné 6 comprimés par jour à 0,05 g, soit 2 le matin à jeun, 2 avant chaque repas du midi et du soir.

La tolérance est en général excellente, la marge de sécurité étant très large (doses toxiques = 10 fois la dose employée), il n'y a pas lieu de craindre d'augmenter les doses suivant les malades et l'état de leur tension.

Les résultats objectifs et subjectifs ne sont pas toujours parallèles. Il se produit en général une baisse de tension de l'artère centrale de la rétine et de la tension oculaire, même chez des sujets atteints d'artériosclérose, qui est loin d'être une contre indication.

Les troubles fonctionnels : céphalées, douleurs oculaires, mouches volantes, amblyopie, bourdonnements sont très améliorés et souvent disparaissent complètement.

Ses indications sont en plus toutes celles du chlorhydrate d'A.

En résumé, le mode d'administration et l'action durable de ce médicament en font un produit intéressant.

Le Président de thèse :

J. BEAUVIEUX.

Vu,
Pour le Doyen
l'Assesseur :

L. CHELLE.

Vu et permis d'imprimer.
Pour le Recteur
Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

R. POPLAWSKI.

BIBLIOGRAPHIE

ANTOINE (G.) et DEBRAY (A.). — Communication à la séance du 19 juillet 1949 de l'Académie Nationale de Médecine de Paris.

BAILLIART. — Les maladies de la rétine. (Traité d'Ophtalmologie, Masson, p. 309-310-314-402-447.)

— Nouveaux regards sur la circulation artériolocapillaire et particulièrement rétinienne dans l'hypertension artérielle. (*Presse Médicale*, 15 février 1947.)

— La circulation rétinienne. (Doin, Paris, 1923, p. 84-94.)

BERNARD (A.). — L'action du chloromanganate d'acétylcholine dans l'hypertension. (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, 4 juillet 1948.)

CHAPUIS (J.-P.). — Helvetica Medica Acta, 1939, 16, 318.

CORTEGGIANI (E.). — Thèse Paris, 1938.

DUBOIS, POULSEN, LEROY, COUZY. — Quelques données nouvelles sur l'action physiologique oculaire de l'acétylcholine. (*Annales oculistiques*, avril 1950.)

DONZELOT. — La pathogénie de l'hypertension artérielle permanente. (*Le Journal Médical Français*, n° 7, juillet 1934, p. 248.)

DONZELOT, MEYER-HEINE, GIBLIN. — Archives des maladies du cœur (septembre 1948, 392-402).

FALLET et EPINAY. — *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1948, 69-89.

FROMMEL (Ed.). — *Journal Suisse de Médecine*, 77e année, n°49-50, p. 1269-1298.

FROMMEL, BECK (T.), BECK (M.), VALLETTE. — Du mécanisme d'action du mangano-chlorure d'acétylcholine (*Archives internationales de pharmacodynamie*, 1949, vol. LXXIX-I, p. 84-97).

FROMMEL, HERSCHBERG et PIQUET. — *Helv. Phys. Acta* 2, 1944-169-193.

FROMMEL, HERSCHBERG et PIQUET. — *Helv. Phys. Acta* 2, 1944, 169-193.

FROMMEL. — L'Acétylcholine retard (*Arch. Clinique Académ. Nation. de Médecine*, 8 novembre 1949).

GALLAVARDIN. — La tension artérielle en clinique visuelle. (*Le Journal Médical Français*, 7 juillet 1934.)

GENET et CHARPENTIER. — Spasme des artères rétiniennes, carence en acétylcholine. (*Arch. d'Ophtalmologie*, 1937, p. 803.)

HARTMANN. — *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie*, Paris, 1922, p. 414-29).

HARTMANN-VOISIN. — *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie*, Paris, février 1934, p. 38-54).

LABRE, NEPVEUX, L. JUSTIN-BESANÇON. — Société de Biologie, 1929, T. 100, p. 795.

LIAN (C.). — Journée Internationale des Actualités cardio-vasculaires de la Pitié (Paris, juin 1938).

MAGITOT. — Traité d'Ophtalmologie, T. 6, p. 193-232.

MAGITOT et OFFREY. — *Bulletin de la Société d'Ophtalmologie de Paris*, 1936, p. 163-170.

MICHAUD (M.). — Société d'Ophtalmologie de Paris, séance du 17 décembre 1938.

MAWAS et PINHEIRO. — Société d'Ophtalmologie de Paris, 1936, p. 336.

MARGERIN (R.). — L'acétylcholine. Traité d'Ophtalmologie 1939, p. 82.

MOUQUIN (M.). — Manuel de Pathologie Médicale, p. 624.

PLICQUE (J.). — Thérapeutique des troubles visuels circulatoires. Traité d'Ophtalmologie, p. 249.

SEDAN et JAYLE. — Considérations sur le spasme de l'artère centrale de la rétine. (*Annales d'Oculistique*, 1936, n° 173, p. 609-36, 865-88 - 1937, n° 174, p. 73-107.

SÉJOURNET. — Thèse Paris, 1950.

VILLARET et J. BESANÇON. — Archives d'Ophtalmologie, p. 130-32.

VILLARET. — *Revue Médicale*, 1er semestre 1931, p. 601-605.